



# Rapporti

## ISTISAN

12/31



**Esercizi di etica della ricerca:  
discussione su quattro casi controversi**



ISSN 1123-3117

F. Rosmini, L. Ferrigno

[www.iss.it](http://www.iss.it)



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Esercizi di etica della ricerca:  
discussione su quattro casi controversi**

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno  
*Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**12/31**

Istituto Superiore di Sanità

**Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi.**

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno

2012, ii, 33 p. Rapporti ISTISAN 12/31

I casi riguardano quattro ricerche che hanno originato vasti scandali mediatici e fondamentali riflessioni sull'etica della ricerca negli anni settanta del secolo scorso. Per ciascun caso è stata elaborata una scheda descrittiva, formulate le principali questioni etiche sollevate dal caso e forniti argomenti di discussione. Inoltre sono ricordati i principali eventi, in particolare normativi, che hanno caratterizzato lo sviluppo dell'etica della ricerca. L'obiettivo di questi esercizi consiste nel trovare le ragioni che oggi fanno ritenere queste ricerche riprovevoli, se non infami, ma soprattutto le ragioni per cui non lo furono ritenute all'epoca della loro realizzazione.

*Parole chiave:* Etica della ricerca; Tuskegee; Willowbrooke; Jewish hospital; Milgram; Formazione

Istituto Superiore di Sanità

**Exercises of ethics of research: discussion of four controversial cases.**

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno

2012, ii, 33 p. Rapporti ISTISAN 12/31

Reported cases refer to four studies carried out during the seventies and resulted in extensive media scandals and fundamental reflections on ethics of research. A fact sheet has been elaborated for each case, the main ethical issues raised by the case have been formulated and topics for discussion are provided. The main events are also mentioned, that have characterized the development of ethics of research, including those referring to the legislative field. The objective of these exercises is to find out the reasons that make us consider today these studies despicable, if not infamous, but most of all the reasons why they were not considered so when they were carried out.

*Key words:* Ethics of research; Tuskegee; Willowbrooke; Jewish hospital; Milgram; Training

I capitoli “Caso 4. L'esperimento di S. Milgram sull'obbedienza all'autorità” e “Discussione del caso 4. L'esperimento di Stanley Milgram” sono stati curati da Chiara Cattaneo, Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [francesco.rosmini@iss.it](mailto:francesco.rosmini@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Rosmini F, Ferrigno L. *Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/31).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



# INDICE

<b>Evoluzioni del ragionamento etico</b> .....	1
Bibliografia .....	2
<b>Caso 1. Studio di Tuskegee sulla sifilide</b> .....	3
Premessa .....	3
Descrizione dello studio Tuskegee .....	3
Per approfondire.....	4
Questioni sollevate dallo studio Tuskegee.....	4
<b>Caso 2. Studi sull'epatite a Willowbrook</b> .....	6
Premessa .....	6
Descrizione dell'episodio .....	6
Per approfondire.....	7
Questioni sollevate dagli studi a Willowbrook.....	7
<b>Caso 3. Studio del Jewish Hospital di Brooklyn</b> .....	8
Premessa .....	8
Descrizione dell'episodio .....	8
Per approfondire.....	9
Questioni sollevate dallo studio del Jewish Hospital di Brooklyn.....	9
<b>Caso 4. L'esperimento di S. Milgram sull'obbedienza all'autorità</b> .....	10
Premessa .....	10
Descrizione dell'esperimento di Milgram.....	10
Per approfondire.....	11
Questioni sollevate dall'esperimento di Stanley Milgram.....	11
<b>Basi conoscitive</b> .....	13
Principali aspetti del controllo etico della ricerca.....	13
Evoluzione e sovrapposizione dei modelli per il controllo etico della ricerca.....	15
Aspetti della normativa statunitense .....	16
Aspetti della normativa italiana .....	17
Bibliografia .....	18
<b>Discussione del caso 1. Studi di Tuskegee sulla sifilide</b> .....	21
Consenso informato .....	21
Protocollo dello studio.....	21
Disegno dello studio .....	22
Compenso .....	22
Aspetti di sanità pubblica.....	23
Conflitto d'interessi tra progresso scientifico e soggetti di ricerca .....	23
Principio etico di giustizia .....	24
<b>Discussione del caso 2. Studi sull'epatite a Willowbrook</b> .....	25
Progresso scientifico come rimedio al non rispetto dei diritti umani.....	25
Disegno dello studio .....	25
Principio etico di giustizia .....	26
Impiego di soggetti non competenti.....	26

<b>Discussione del caso 3. Studio del Jewish Hospital di Brooklyn</b> .....	28
Disegno dello studio .....	28
Non ottenimento del consenso informato .....	28
Rapporto tra ricercatori e pazienti.....	29
Valore dell'autosperimentazione .....	29
<b>Discussione del caso 4. L'esperimento di Stanley Milgram</b> .....	31
Disegno dello studio .....	31
Intervento sperimentale.....	31
Consenso informato .....	32
Compenso .....	32

## EVOLUZIONI DEL RAGIONAMENTO ETICO

Nel caso dell'etica della ricerca, anche ammettendo l'invarianza dei fondamenti, le applicazioni sono sviluppate per aggiustamenti successivi. Nei fatti questa affermazione è confermata in un documento cardine per l'etica della ricerca come la Dichiarazione di Helsinki originariamente proclamata nella 18<sup>a</sup> Assemblea Generale della *World Medical Association* (WMA), tenutasi nel giugno del 1964 ad Helsinki in Finlandia (1). Il codice deontologico riconosciuto internazionalmente per coloro che operano nella ricerca clinica, al quale nel tempo sono state apportate successive modifiche nei contenuti e nell'interpretazione (Tabella 1).

**Tabella 1. Emendamenti alla Dichiarazione di Helsinki del 1964**

<b>WMA Assemblea generale</b>	<b>Data</b>	<b>Località</b>
29a	ottobre 1975	Tokio, Giappone
35a	ottobre 1983	Venezia, Italia
41a	settembre 1989	Hong Kong
48a	ottobre 1996	Somerset West, Sudafrica
52a	ottobre 2000	Edimburgo, Scozia
53a	ottobre 2002 (Nota di chiarimento al paragrafo 29)	Washington DC, USA
55a	ottobre 2004 (Nota di chiarimento al paragrafo 30)	Tokio, Giappone
59a	ottobre 2008	Seul, Corea del sud

Si può ammettere quindi che l'applicazione di standard etici potrebbe differenziarsi da persona a persona e tra popolazioni e per estensione che ciò che non sia moralmente accettabile al presente lo sia stato in passato. Infatti secondo Benatar e Singer affermare che l'attenzione agli aspetti contingenti porti al relativismo morale significa non comprendere il processo di formazione della decisione etica (2).

Applicando tale punto di vista all'analisi di casi di ricerche eticamente controverse, risulta doveroso distinguere tra responsabilità ed errore, perché se d'impulso potremmo giudicare con riprovazione tali studi secondo gli attuali standard etici, in realtà non sempre gli autori sono colpevoli.

È quindi opportuno valutare fattori contingenti come:

- l'ignoranza dei fatti (informazioni non disponibili, eventi inattesi);
- i limiti della cultura (ridotta sensibilità della collettività al problema);
- l'evoluzione del ragionamento morale (standard inizialmente meno rigorosi);
- l'incertezza dei ruoli (responsabilità non definite) (3).

Tuttavia non potremo appurare se i responsabili di queste ricerche abbiano sbagliato pur obbedendo alla loro coscienza o se per cinismo, viltà o pigrizia si siano collocati nella zona grigia del compromesso morale.

L'autore di un famoso articolo sull'etica della ricerca, Henry K. Beecher, ritenne inutile pubblicare i nomi dei ricercatori responsabili di sperimentazioni non etiche, perché preferì ritenere che gli errori riportati fossero il risultato di una mentalità diffusa piuttosto che eccezioni risolubili con la riprovazione dei colpevoli (4).

Una conferma di questa visione si è avuta recentemente. In quella che viene definita la Dichiarazione di Norimberga 2012, l'Associazione medica tedesca ha riconosciuto che non solo

i medici coinvolti in sperimentazioni criminali, ma l'intera classe medica ha avuto un ruolo sostanziale nelle atrocità commesse durante il nazismo (5).

In questo rapporto sono presentati quattro casi storici, emblematici di ricerche che hanno dato luogo a contestazioni etiche. Alla fine della descrizione di ciascun caso alcune affermazioni porteranno all'attenzione del lettore diversi problemi etici. L'obiettivo di questo esercizio consiste nel trovare le ragioni che oggi fanno ritenere queste ricerche riprovevoli, se non infami, ma soprattutto le ragioni per cui non lo furono ritenute all'epoca della loro realizzazione.

Giudicare casi può stimolare l'intuizione etica più utilmente di quanto possa fare la lettura di un trattato di bioetica o la partecipazione a una conferenza, a condizione che la valutazione che ne risulti sia espressa con argomenti razionali "che possano essere discussi in un dibattito morale libero e pluralistico, l'unico adatto ad una società nella quale nessuno può più pensare di essere unico depositario della verità" (6). Saranno quindi ricordate alcune basi conoscitive utili al ragionamento etico, in particolare le principali normative a carattere etico o legale.

Nell'ultimo capitolo riguardante la discussione dei casi, per ciascuna affermazione sono fornite posizioni alternative basate su argomenti intesi a disapprovare o giustificare l'eticità dello studio. Tali posizioni non devono essere intese come soluzioni complete e definitive ai dilemmi etici posti, hanno lo scopo di stimolare il lettore proponendo un confronto ai propri argomenti.

Questo rapporto utilizza in parte il materiale di un'esercitazione da noi progettata per un corso di etica della ricerca. In essa i partecipanti sono divisi in due gruppi e ai componenti di ciascun gruppo, a prescindere dalle proprie convinzioni etiche (solitamente di riprovazione), è chiesto alternativamente di trovare argomenti a difesa o di condanna per ciascun caso e di contrapporsi. L'esercitazione riscuote un elevato gradimento, comunque la sua durata intorno a tre ore non sempre consente di proporla.

In questo rapporto si è inteso utilizzare gli stessi spunti di riflessione dell'esercitazione, arricchiti della parte conoscitiva a costituire quindi uno strumento formativo alternativo.

## Bibliografia

1. World Medical Association, 59th General Assembly, Seoul, 2008. *Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>; ultima consultazione 24/8/2012.
2. Benatar SR, Singer PA. A new look at international research ethics. *BMJ* 2000;321:824-6.
3. Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts. The MIT Press; 2004.
4. Beecher HK. Ethics and clinical research. *New Eng J Med* 1966;274:1354-60.
5. Kolb S, Weindling P, Roelcke V, Seithe H. Apologising for Nazi medicine: a constructive starting point. *Lancet* 2012;380:722-3.
6. Neri D. La bioetica: storia e problemi. *Ann Ist Super Sanità* 1998;34:171-7.

# CASO 1

## STUDIO DI TUSKEGEE SULLA SIFILIDE

### Premessa

Sapere come una malattia progredisce è importante per identificarne i sintomi e trovare trattamenti utili alla sua terapia. È inoltre importante appurare se fattori quali età, sesso, ed etnia condizionino le manifestazioni della malattia.

Negli anni trenta non erano noti gli effetti della sifilide sui “negri maschi”. Lo studio di Tuskegee ottenne tali conoscenze al costo di essere considerato il più famigerato episodio della ricerca statunitense.

### Descrizione dello studio Tuskegee

Era il 1932, l'*US Public Health Service* reclutò nella contea di Macon, Alabama (capoluogo: Tuskegee), molti cittadini maschi di origine africana, per uno studio sulla storia naturale della sifilide. Fu scelta Macon perché, in tale contea, il tasso di prevalenza della sifilide era tra i più elevati di tutta la federazione americana.

A quel tempo c'erano incertezze sulle conseguenze della sifilide negli afro-americani, esisteva il sospetto che la malattia progredisse differentemente secondo la razza. Si ipotizzava che negli afro-americani la sifilide arrecasse maggiori danni al sistema cardiovascolare piuttosto che al sistema nervoso centrale. Scopo dei ricercatori, pertanto, era di studiare fino al momento della morte i soggetti reclutati per poter raccogliere dati definitivi con l'autopsia. Il disegno dello studio descritto nel protocollo era piuttosto approssimativo e fu sottoposto a successive modifiche.

Furono reclutati, offrendo esami medici e test ematici gratuiti, 623 soggetti tra contadini poveri e semianalfabeti. Inizialmente i soggetti parteciparono a uno studio che aveva l'obiettivo di determinare la prevalenza di sifilide. Circa metà furono trovati positivi, ma a nessuno fu rivelato il risultato degli esami. Inizialmente, per quanto possibile, data la scarsità dei finanziamenti, si tentarono delle cure, che i soggetti credettero servissero a curare il “sangue cattivo” (*bad blood*) una denominazione popolare da loro attribuita a svariate condizioni di salute.

Successivamente si decise di studiare sugli stessi soggetti l'evoluzione della malattia in assenza di trattamento, per cui continuare a curarli avrebbe contrastato gli obiettivi dello studio. Queste persone comunque, senza l'aiuto dello studio, difficilmente avrebbero avuto accesso alla terapia a causa della loro povertà, della mancanza di risorse della contea e dei limiti dei servizi sanitari; peraltro l'efficacia dei trattamenti allora conosciuti era dubbia e per giunta alcuni medici sospettavano che il loro effetto fosse peggiore della malattia stessa.

Sui soggetti senza infezione, usati come gruppo di controllo non fu condotta nessuna azione di prevenzione, e alcuni di loro nel corso dello studio contrassero la sifilide.

Durante i decenni che seguirono, i soggetti reclutati vennero studiati in più occasioni. Furono sottoposti a esami medici, test ematici e a punture lombari (senza anestesia) per stabilire eventuali aspetti neurologici della malattia. Fu accordato loro accesso gratuito ad altri accertamenti sanitari, e furono curati per problemi di salute minori. Per finire, ebbero la promessa che, dopo morti, la famiglia avrebbe ricevuto un contributo per la sepoltura.

Tra la fine degli anni '40 e l'inizio degli anni '50, con la scoperta degli antibiotici divennero ampiamente disponibili trattamenti efficaci per la sifilide, comunque, nessuno di questi fu

offerto ai soggetti malati, neanche a coloro che pativano gli effetti terziari della sifilide. Anzi, i loro nomi furono fatti circolare tra i medici della regione affinché non fornissero loro alcun trattamento.

I ricercatori che si succedettero alla guida dello studio, di volta in volta pubblicarono risultati giudicati di valore dalla comunità scientifica.

Con il mutamento del clima culturale e l'affermazione di temi legati ai diritti civili, alla giustizia sociale e alla bioetica, nel 1969 cominciarono a sostanzarsi dei dubbi sulla eticità di questo studio, ma una commissione appositamente formata del *Public Health Service* ne raccomandò la prosecuzione, precisando però che in caso di grave pericolo i soggetti avrebbero dovuto avere accesso alla terapia.

Nel 1972 un responsabile di sanità pubblica, non d'accordo con questa risoluzione, portò lo studio all'attenzione di Jean Heller, una giornalista. I suoi articoli originarono uno scandalo che indusse le autorità a una nuova revisione, questa volta lo studio fu bloccato, era il novembre del 1972, quaranta anni dopo l'inizio dello studio.

Lo studio fu definito "il più infame caso di prolungata e deliberata violazione dei diritti dei soggetti di ricerca". Nel 1977, il Presidente Clinton chiese ufficialmente perdono e ai sette partecipanti ancora in vita fu accordato il risarcimento dei danni.

## Per approfondire

Caplan AL. When evil intrudes. *Hastings Center Report* 1992; 22:29-32.

Fairchild AL, Bayer R. Uses and Abuses of Tuskegee. *Science* 1999; 284:919-21

Harold H. Outside the community. *Hastings Center Report* 1992; 22:32-35.

Lasagne L. Some ethical problems in clinical research. 1971. In: Emanuel EJ, Grady C. *Four paradigms of clinical research and research oversight*. Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics 2007; 16:86.

Murphy TH. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts. The MIT Press; 2004.

White RM. Unraveling the Tuskegee study of untreated syphilis. *Arch Intern Med* 2000; 160:585-97.

## Questioni sollevate dallo studio Tuskegee

Per ciascuna delle seguenti affermazioni trovare argomenti contrari o a favore tenendo conto del periodo in cui è avvenuto lo studio. La discussione del caso è a pagina 21.

### Affermazioni su:

#### 1. Consenso informato

Il modo in cui furono reclutati i soggetti di ricerca è accettabile.

#### 2. Protocollo dello studio

L'assenza dell'indicazione di un termine dello studio fu la causa "diretta" di alcuni problemi etici dello studio.

#### 3. Disegno dello studio

La scelta del disegno prospettico fu alla base dei problemi etici dello studio, erano possibili disegni alternativi.

**4. Compenso**

Era ammissibile ricompensare i soggetti in studio per la loro partecipazione.

**5. Aspetti di sanità pubblica**

Era giustificabile la scelta dei ricercatori di non trattare i malati e non tentare di prevenire la sifilide nei sani.

**6. Conflitto d'interessi tra progresso scientifico e soggetti di ricerca**

Il bilancio tra il bene ottenibile dalla ricerca e la protezione accordata ai soggetti di ricerca era giusto.

**7. Principio etico di giustizia**

Era giusto utilizzare per lo studio questo gruppo sociale.

## CASO 2

# STUDI SULL'EPATITE A WILLOWBROOK

### Premessa

Per l'opinione pubblica statunitense la *Willowbrook State School* è stato il luogo di vergognosi maltrattamenti di bambini affidati all'assistenza pubblica e di importanti scoperte scientifiche.

### Descrizione dell'episodio

La *Willowbrook State School* (1947-1987) con sede a Staten Island, New York, era un'istituzione di ricovero per bambini con patologie psichiatriche.

Nel 1972 un memorabile servizio televisivo mostrò le condizioni inumane in cui versavano i suoi ricoverati. In quel periodo l'istituto ospitava 5400 interni, invece dei 3000 previsti, con un assistente ogni 50-60 bambini. I bambini, prevalentemente afro-americani e portoricani, erano ricoverati con diagnosi di grave ritardo cognitivo, cronico e incurabile. Molti di loro erano praticamente "in deposito" (una parte dei 40 edifici dell'istituto non era arredata), lasciati senza vestiti, sporchi, sottoposti ad abusi sessuali e violenza.

Anche se clamoroso, il servizio televisivo non riportava una novità. Più di dieci anni prima, il senatore di New York, Robert Kennedy, aveva detto di Willowbrook "È un rimprovero per tutti noi ... non possiamo tollerare una nuova fossa di serpenti".

Negli anni '50 l'istituzione aveva cercato soluzioni per limitare le malattie trasmissibili che imperversavano non solo tra i ricoverati, ma anche nel personale. A tale proposito, nel 1956, il dottor Saul Krugman, un brillante infettivologo, consulente dell'istituto, aveva avviato ricerche, finanziate dalle forze armate, volte a limitare l'insorgenza di epatite.

Krugman, d'accordo con le autorità istituzionali, progettò le sue ricerche sperimentali (1956-71) sulla base delle seguenti osservazioni:

1. il virus dell'epatite si moltiplica solo negli esseri umani;
2. l'infezione è solitamente leggera nei bambini;
3. le gammaglobuline sembrano limitare gli effetti dell'infezione;
4. l'epatite colpisce la quasi totalità dei soggetti in comunità nelle condizioni di Willowbrook.

Coadiuvato da collaboratori, accolse un certo numero di nuovi arrivati in edifici speciali in modo da consentire un miglior controllo delle infezioni. I bambini dai 3 ai 10 anni erano deliberatamente esposti a materiale infetto derivato da casi endemici di epatite e poi erano trattati con gammaglobuline. Tenendo conto del tipo di somministrazione e dei sintomi che seguivano, Krugman scoprì l'esistenza di due tipi di epatite, la A e la B e verificò l'efficacia delle immunoglobuline nell'attenuare gli effetti delle infezioni.

In risposta alle accuse di non eticità sollevate a cavallo tra gli anni '60 e '70, Krugman asserì che i bambini esposti all'infezione, avrebbero comunque sviluppato l'epatite a causa delle condizioni di sovraffollamento. Sostenne quindi che la ricerca poteva essere assimilata ad un esperimento naturale, e affermò che nessun miglioramento dell'igiene avrebbe protetto i bambini. Egli sottolineò inoltre di avere ottenuto dai genitori il permesso di condurre l'esperimento (gli orfani erano stati esclusi). Di fatto una lettera che spiegava il tipo di trattamento, gli effetti prevedibili e lo scopo della ricerca era stata spedita ai genitori dei

bambini in lista di attesa. Se firmavano l'autorizzazione, il figlio non rientrava nelle liste di attesa ed era subito ammesso.

### **Per approfondire**

Hope T, Mcmillan J. Challenge studies of human volunteers: ethical issues. *J Med Ethics* 2004;30:110-6.

Krugman S. The Willowbrook hepatitis studies revisited: ethical aspects. *Reviews of infectious diseases* 1986;8:157-62.

Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2004.

## **Questioni sollevate dagli studi a Willowbrook**

Per ciascuna delle seguenti affermazioni trovare argomenti contrari o a favore tenendo conto del periodo in cui è avvenuto lo studio. La discussione del caso è a pagina 25.

### **Affermazioni su:**

- 1. Progresso scientifico come rimedio al non rispetto dei diritti umani**  
Era giustificabile eseguire la ricerca in una situazione di degrado.
- 2. Disegno dello studio**  
Non era necessario ottenere soggetti infetti tramite un procurata esposizione al virus. Erano possibili altri tipi di studio.
- 3. Principio etico di giustizia**  
Era indispensabile selezionare una popolazione di bambini a elevato rischio di epatite.
- 4. Impiego di soggetti non competenti**  
Era giustificabile coinvolgere soggetti non in grado di dare il consenso informato.

## CASO 3

# STUDIO DEL JEWISH HOSPITAL DI BROOKLYN

### Premessa

Trattamenti sperimentali, ritenuti sicuri dai ricercatori, possono lo stesso produrre sconcerto e spavento nei non esperti.

Uno studio che avrebbe comportato l'iniezioni di cellule cancerose vive, ritenuto a rischio minimo dai ricercatori, ma che presumibilmente avrebbe allarmato i soggetti in studio, ha sollevato il problema di quanto sia lecito il "paternalismo" dei ricercatori nel rapporto coi soggetti di ricerca.

### Descrizione dell'episodio

Nel 1963 i ricercatori dello *Sloan-Kettering Institute for Cancer Research* di New York chiesero ai responsabili del *Jewish Chronic Disease Hospital* di Brooklyn di collaborare ad uno studio che prevedeva l'iniezione sottocutanea di cellule cancerose vive in pazienti con malattie croniche. Il dottor Chester M. Southan, responsabile del gruppo di ricerca, spiegò che lo scopo era quello di stabilire se condizioni debilitanti avrebbero portato a un ritardo dei fenomeni immunologici di rigetto.

Con l'approvazione del direttore sanitario dell'ospedale, tre medici iniettarono cellule cancerose nel braccio o nella coscia di 22 pazienti e seguirono i soggetti per 6 settimane. Durante tale periodo furono presi campioni di sangue per misurare le reazioni immunitarie. I medici non informarono i pazienti dell'esperimento; ossia non rivelarono il contenuto e lo scopo delle iniezioni, si giustificarono dicendo che servivano per test diagnostici.

Per un po' le cellule cancerose crebbero sottopelle producendo piccoli noduli che alla fine sparirono senza lasciare traccia.

Quando il dottor Hyman Strauss, un membro della commissione di vigilanza dell'ospedale venne a conoscenza di questo studio, citò in giudizio l'ospedale. Furono necessari tre ricorsi prima che gli fosse riconosciuto il diritto di poter esaminare le cartelle cliniche dei pazienti.

Il dottor Strauss sospettava che uno degli scopi dello studio fosse quello di indurre il cancro. Il responsabile dello studio dottor Southan negò che questo fosse l'obiettivo. Nel difendere la sua ricerca, sostenne che era del tutto ininfluenza che queste cellule fossero o non fossero cancerose, poiché erano estranee al soggetto recipiente e quindi destinate al rigetto. Rilevava un solo aspetto negativo nell'uso delle cellule cancerose che era dato dalla paura irragionevole e dall'ignoranza che circondava la parola "cancro". Spiegò inoltre che erano state utilizzate linee cellulari cancerose in quanto consentivano la replicabilità dell'esperimento. Studi simili erano già stati condotti in altre istituzioni.

Riguardo al problema del consenso, il dottor Southan disse: "Mi chiedete se ho ottenuto il permesso dei nostri pazienti prima di intraprendere questi studi. La risposta è no, il motivo è che questo trattamento si può attualmente considerare una routine perché è meno invasivo e pericoloso di altre procedure di routine come il prelievo di midollo o la puntura lombare".

All'obiezione sul perché non si fosse prestato egli stesso alla sperimentazione, visto oltretutto che le iniezioni non avrebbero trasmesso il cancro, il dottor Southan replicò: "Non avrei esitato se ciò fosse stato realmente necessario, ma mi sembrava un falso eroismo, ossia mi

ricordava la vecchia questione se il generale deve marciare dietro o davanti alle sue truppe. Io non mi considero indispensabile, se non avessi fatto io questo studio, l'avrebbe fatto qualcun altro, inoltre non ritenevo l'esperimento pericoloso. Ma per dirla tutta, ci sono relativamente pochi ricercatori esperti sul cancro, e sembrava stupido rischiare anche poco”.

### **Per approfondire**

Emanuel EJ, Grady C. Four paradigms of clinical research and research oversight. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2007;16:82-96.

Katz J, Morgan Capron A, Swift Glass E. The Jewish Chronic Disease Hospital case. In: Emanuel EJ, Crouch RA, Arras JD, Moreno JD, Grady C, (Ed). *Ethical and regulatory aspects of clinical research – readings and commentary*. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press; 2003.

Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2004.

## **Questioni sollevate dallo studio del Jewish Hospital di Brooklyn**

Per ciascuna delle seguenti affermazioni trovare argomenti contrari o a favore tenendo conto del periodo in cui è avvenuto lo studio. La discussione del caso è a pagina 28.

### **Affermazioni su:**

**1. Disegno dello studio**

Era necessario utilizzare cellule cancerose.

**2. Non ottenimento del consenso informato**

Era giustificabile l'adozione di atteggiamenti paternalistici (non ottenimento del consenso informato) da parte dei ricercatori.

**3. Rapporto tra ricercatori e pazienti**

I ricercatori hanno ingannato i pazienti.

**4. Valore dell'autosperimentazione**

Era opportuno che il primo ad iniettarsi le cellule cancerose fosse il promotore della sperimentazione.

## **CASO 4**

# **L'ESPERIMENTO DI S. MILGRAM SULL'OBEDIENZA ALL'AUTORITÀ \***

### **Premessa**

A seguito di alcuni eventi sociali accaduti durante la seconda guerra mondiale, come la Shoah, Milgram cercò di studiare il motivo per cui un gran numero di persone comuni, non era riuscito a disobbedire a degli ordini che prevedevano la messa in atto di condotte violente e profondamente immorali. Milgram intendeva studiare il grado di obbedienza delle persone ai comandi di un'autorità ritenuta legittima, la quale ordinava loro di mettere in atto dei comportamenti che contrastavano con i principi morali generali.

In particolare, l'autore sosteneva che agli individui facenti parte di una società è richiesta una certa quota di obbedienza. L'individuo che fa parte di una società si trova in uno stato di eteronomia, cioè una condizione in cui l'azione del soggetto non è guidata da un criterio autonomo ma è determinata dall'esterno.

### **Descrizione dell'esperimento di Milgram**

Milgram elaborò un originale paradigma sperimentale volto a mettere il soggetto in condizioni di eteronomia per studiare le condizioni che possono favorire o contrastare l'obbedienza.

L'esperimento iniziò nel 1960. I partecipanti alla ricerca furono reclutati tramite un annuncio su un giornale locale o tramite inviti spediti per posta a indirizzi ricavati dalla guida telefonica. Il campione risultò composto da 856 persone fra i 20 e i 50 anni, di varia estrazione sociale. Fu loro comunicato che avrebbero collaborato, dietro ricompensa (circa 25 dollari attuali), a un esperimento sulla memoria e sugli effetti dell'apprendimento.

L'esperimento prevede tre attori: lo sperimentatore, l'insegnante (soggetto ignaro) e l'allievo. Nella fase iniziale della prova, lo sperimentatore assegnava con un sorteggio truccato i ruoli di "allievo" e di "insegnante": il soggetto ignaro era sempre sorteggiato come insegnante e il complice come allievo. I due soggetti venivano poi condotti nelle stanze predisposte per l'esperimento.

L'insegnante (soggetto ignaro) era posto di fronte al quadro di controllo di un generatore di corrente elettrica, composto da 30 interruttori a leva posti in fila orizzontale, sotto ognuno dei quali era scritto il voltaggio, dai 15 V del primo ai 450 V dell'ultimo. Sotto ogni gruppo di interruttori apparivano le seguenti scritte: (1-4) scossa leggera, (5-8) scossa media, (9-12) scossa forte, (13-16) scossa molto forte, (17-20) scossa intensa, (21-24) scossa molto intensa, (25-28) attenzione: scossa molto pericolosa, (29-30) XXX.

All'insegnante era fatta percepire la scossa relativa alla terza leva (45 V) in modo che si rendesse personalmente conto che non vi erano finzioni e gli venivano precisati i suoi compiti come segue:

---

\* Autrice di questo contributo è Chiara Cattaneo, Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità.

1. leggere all'allievo coppie di parole, per esempio: "scatola azzurra", "giornata serena";
2. ripetere la seconda parola di ogni coppia accompagnata da quattro associazioni alternative, per esempio: "azzurra – auto, acqua, scatola, lampada";
3. decidere se la risposta fornita dall'allievo era corretta;
4. in caso fosse sbagliata, infliggere una punizione, aumentando l'intensità della scossa ad ogni errore dell'allievo.

Quest'ultimo veniva legato ad una specie di sedia elettrica e gli era applicato un elettrodo al polso, collegato al generatore di corrente posto nella stanza accanto. Doveva rispondere alle domande, e fingere una reazione con implorazioni e grida al progredire dell'intensità delle scosse (che in realtà non percepiva), fino a che, raggiunti i 330 V, non emetteva più alcun lamento.

Erano previste 18 differenti situazioni sperimentali, distinte dalla vicinanza-lontananza tra insegnante e allievo e dalla possibilità o meno di vedere-udire le reazioni dell'allievo.

Lo sperimentatore aveva il compito, durante la prova, di esortare in modo pressante l'insegnante con le seguenti frasi:

1. "prego continui";
2. "l'esperimento richiede che lei continui";
3. "è assolutamente indispensabile che lei continui";
4. "non ha altra scelta, deve proseguire".

Le frasi venivano pronunciate in sequenza, se il soggetto rifiutava di obbedire dopo l'enunciazione della quarta frase, l'esperimento si concludeva.

Il grado di obbedienza fu misurato in base al numero dell'ultimo interruttore premuto da ogni soggetto prima di interrompere la prova.

Contrariamente alle aspettative, nonostante i soggetti dell'esperimento mostrassero sintomi di tensione e stress, e protestassero verbalmente, una percentuale considerevole di questi, obbedì pedissequamente allo sperimentatore. Nella situazione sperimentale di maggiore lontananza con l'allievo (prima variante dell'esperimento), ben il 65% degli "insegnanti" obbedì agli ordini, punendo gli allievi con la scossa massima, a 450 volt. Nessun soggetto si fermò prima di raggiungere i 300 volt, nonostante la tensione e i dubbi che li pervadevano durante la prova.

Al termine dell'esperimento i soggetti furono informati che la vittima non aveva subito alcun tipo di scossa, che il loro comportamento era stato del tutto normale e che anche tutti gli altri partecipanti avevano reagito in modo simile. Inoltre gli allievi vennero amichevolmente presentati agli insegnanti.

A conclusione di tutti gli esperimenti (1962), Milgram inviò ai soggetti dello studio un report ed un questionario di follow-up, al quale rispose il 92% dei soggetti. Milgram utilizzò i risultati del questionario per difendere lo studio e le sue posizioni.

## Per approfondire

Milgram S. *Obbedienza all'autorità*. Torino: Einaudi; 2003.

Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2004.

## Questioni sollevate dall'esperimento di Stanley Milgram

Per ciascuna delle seguenti affermazioni trovare argomenti contrari o a favore tenendo conto del periodo in cui è avvenuto lo studio. La discussione del caso è a pagina 31.

## **Affermazioni su:**

### **1. Disegno dello studio**

Ingannare i soggetti in studio è essenziale ai fini della validità di un esperimento a carattere psicologico.

### **2. Intervento sperimentale**

Solo la scelta di infliggere (apparentemente) una punizione fisica ai limiti della pena di morte poteva soddisfare l'ipotesi dello studio.

### **3. Consenso informato**

I soggetti dovevano essere informati dei rischi e degli oneri che comportava la partecipazione all'esperimento.

### **4. Compenso**

Il denaro ricevuto per la partecipazione può avere influenzato il comportamento dei soggetti in studio.

## BASI CONOSCITIVE

### Principali aspetti del controllo etico della ricerca

L'etica della ricerca è una disciplina eterogenea che si avvale dell'apporto di scienza, filosofia e diritto (1). L'etica della ricerca scientifica con esseri umani ha lo scopo di stabilire le condizioni che giustificano un'attività che può comportare seri rischi e pesanti oneri per i soggetti in studio e di fornire la base culturale per la stesura di normative, codici deontologici e linee-guida (Figura 1).

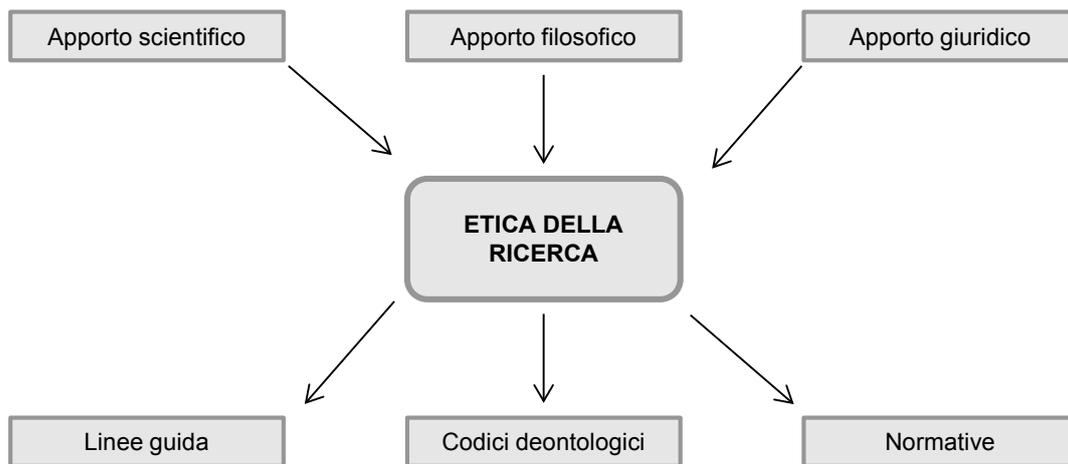


Figura 1. Schema delle principali relazioni dell'etica della ricerca

L'inizio del controllo etico della ricerca si fa risalire al Codice di Norimberga, che stabilisce dieci condizioni che giustificano la ricerca su esseri umani: un decalogo estratto dalla documentazione del processo istruito a Norimberga contro ricercatori nazisti giudicati colpevoli di esperimenti scientifici criminali (2).

In realtà già prima della seconda guerra mondiale sono stati affrontati i problemi posti dalla tutela dei soggetti di ricerca, ma la rivelazione dei tragici eventi connessi con la ricerca nazista su prigionieri ne azzera i risultati (3).

Alla principale questione posta dall'etica della ricerca riguardante il coinvolgimento di esseri umani all'impresa scientifica, il Codice di Norimberga risponde individuando nella partecipazione volontaria del soggetto in studio e nella scientificità dell'esperimento i due criteri fondamentali.

Col Codice di Norimberga si intende stabilire quali siano i fondamenti della ricerca lecita in soggetti sani e adulti, ma tali fondamenti non possono costituire una soluzione per ricerche i cui partecipanti siano parzialmente o totalmente incapaci di esprimere la propria volontà (4).

Per tale motivo l'Associazione mondiale dei medici nel 1964 promulga la Dichiarazione di Helsinki, che pur confermando la sostanza del Codice di Norimberga, ne attenua il principio della volontarietà della partecipazione (5). Nel caso di bambini o di adulti temporaneamente o permanentemente incapaci stabilisce l'idoneità dell'autorizzazione da parte dei genitori o dei

tutori. Inoltre prescrive che decisioni tradizionalmente lasciate alla coscienza del singolo medico debbano essere condivise col soggetto di ricerca attraverso il suo consenso, documentato per iscritto.

In quel periodo iniziale, la normativa etica sorta come risposta ai crimini accertati durante il processo di Norimberga non riceve molta attenzione in quanto si ritiene, a torto, che riguardi episodi eccezionali ai limiti della scientificità. Ma nel 1966 un fondamentale articolo di Henry Beecher, un eminente ricercatore clinico, documenta come molti studi clinici, approvati dalla comunità scientifica, manchino del consenso informato e comportino rischi ingiustificati per i soggetti partecipanti (6-7). Un anno dopo lo stesso tema è affrontato da un libro che suscita una vasta eco, intitolato *Human Guinea Pigs* (8).

Si debbono prendere dei provvedimenti. L'Assemblea dell'Associazione mondiale dei medici, nel 1975, a Tokio, apporta degli emendamenti alla Dichiarazione di Helsinki. Viene reso esplicito il principio secondo cui "il benessere di ciascun soggetto di ricerca deve avere la precedenza su tutti gli altri interessi". Si stabilisce che la ricerca sull'uomo debba basarsi su un protocollo preliminare, approvato da un comitato etico indipendente che descriva scopi e modalità della ricerca, rischi e benefici connessi.

Nel 1979 Tom Beauchamp uno dei membri della commissione che aveva redatto il *Belmont Report*, insieme a un altro filosofo Childress, scrive i *Principles of Biomedical Ethics*, testo alla base del "principismo" (9). Sono distinti quattro principi: **Rispetto dell'autonomia**, **Non-maleficenza**, **Beneficenza** (come obbligo), **Giustizia**. Peraltro gli autori ammettono che non c'è una gerarchia tra i quattro principi, questo pone il problema di quale dei principi debba prevalere in caso di conflitto. In questo senso il limite del principismo è che non è un'etica fondativa. Il principismo comunque ha avuto molto successo e nella letteratura scientifica è ampiamente citato perché nella sua schematicità risulta molto affine alla mentalità scientifica.

La Dichiarazione di Helsinki, pur considerando come i principi deontologici stabiliti si riflettano nell'attività di ricerca, non è una linea guida. Nel 1982, il *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) in associazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità emana le *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Come la Dichiarazione di Helsinki, a cui peraltro sono ispirate, anche queste linee guida hanno subito modifiche. "Sono progettate per essere utili ai Paesi nel definire politiche nazionali sull'etica della ricerca biomedica che coinvolge esseri umani, nell'applicare standard etici in situazioni locali, e stabilire o migliorare gli strumenti della revisione etica. Scopo particolare è mostrare le condizioni e i bisogni di Paesi con risorse limitate, e le implicazioni per le ricerche multinazionali o transnazionali in cui essi potrebbero essere partners" (10).

La necessità di garantire la sicurezza, efficacia e qualità dei nuovi farmaci offrono l'occasione di un ulteriore approccio all'applicazione del controllo etico della ricerca. Nel 1995 la *International Conference of Harmonization* (ICH) – un'iniziativa di cooperazione tra le autorità regolatorie dell'Unione Europea, del Giappone e degli Stati Uniti e i rappresentanti dell'industria farmaceutica – uniforma le linee guida di buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*) (11). Le GCP hanno l'obiettivo di fornire standard condivisi tra nazione per la ricerca dei nuovi medicinali e hanno per tema questioni connesse alla protezione dei partecipanti dai rischi della ricerca, ma anche alla qualità scientifica e metodologica della ricerca. Comunque la qualità della ricerca ha valenza etica, si sostiene infatti, che coinvolgere delle persone in studi che non hanno valore o non sono validi è di per sé un atto non etico. Nei Paesi, dove si delibera di regolamentare principalmente la ricerca di nuovi medicinali, le GCP divengono il documento di base per la protezione dei soggetti di ricerca.

## Evoluzione e sovrapposizione dei modelli per il controllo etico della ricerca

Un esempio dello sviluppo nelle applicazioni dell'etica della ricerca è fornito da un saggio di Emanuel e Grady. Tali autori individuano quattro fasi nel controllo etico della ricerca statunitense nel periodo che va dalla seconda guerra mondiale al 2005 (12).

La prima fase che data dagli anni quaranta ai primi anni settanta, è contraddistinta da quello che definiscono il "Paternalismo del ricercatore". In questa fase l'impresa scientifica è assimilata a una guerra "vittoriosa" contro la malattia e l'ignoranza, di conseguenza i soggetti di ricerca sono assimilati a soldati e a vittime eroiche. Il bene pubblico tende a prevalere sugli interessi dei soggetti in studio e i ricercatori sono i primi garanti dell'eticità della ricerca, risulta quindi naturale per lo stesso Beecher, un prestigioso ricercatore che per primo aveva denunciato gli abusi subiti da esseri umani nell'ambito della ricerca clinica di quel periodo, sostenere che la "presenza di un ricercatore realmente responsabile è una garanzia molto più sicura rispetto al consenso informato".

La fine del periodo del paternalismo dei ricercatori termina negli anni settanta a seguito di una serie di scandali dovuti a ricerche come quelle descritte in questo rapporto. Subentra la seconda fase caratterizzata secondo Emanuel e Grady dal "Protezionismo regolatorio". Si sottrae la responsabilità etica della ricerca ai ricercatori e la si pone nelle mani di gruppi di revisione esterni alla ricerca, di autorità regolatorie e degli stessi partecipanti. Comitati etici e consenso informato divengono i principali strumenti dell'etica della ricerca. È interessante notare che in questa fase se da un lato si tende a promuovere la capacità decisionale dei soggetti in studio – sostenendo che "nella ricerca medica attuale, non c'è l'imperativo del sacrificio, e tantomeno esso è parte del contratto sociale" (Mortimer Lipsett, 1982) – dall'altro rimane una forma di paternalismo protezionistico, ad esempio nell'esclusione d'autorità dalla ricerca di gruppi ritenuti vulnerabili come i carcerati o le donne incinte.

Verso la metà degli anni ottanta, il "Protezionismo regolatorio" è oggetto di pesanti attacchi, il motivo non è legato ad altri scandali, ma alla crisi causata dall'epidemia di una nuova malattia trasmissibile, incurabile e mortale, l'AIDS. Inizia la terza fase caratterizzata da un fenomeno denominato "Accesso dei partecipanti", perché per i malati di AIDS la partecipazione ad una sperimentazione terapeutica di per sé diventa un beneficio superiore a qualsiasi danno potenziale il cui rischio la normativa intenda minimizzare attraverso un accesso limitato e controllato. L'AIDS ha forzato le procedure della ricerca clinica tradizionale e anche i suoi meccanismi regolatori.

Sebbene questa fase sia sorta per contrastare la crisi dovuta all'AIDS, gli stessi argomenti saranno adottati per ricerche riguardanti altre malattie simili. Inoltre è criticato l'argomento secondo cui debbano essere protette le minoranze vulnerabili esonerandole dalla partecipazione alla ricerca, si sottolinea invece, che in questo modo a tali gruppi sono negati non solo specifici benefici diretti, ma i benefici futuri derivati dall'applicazione delle conoscenze ottenute su di loro dalla ricerca. In sostanza soggetti vulnerabili sarebbero idonei a partecipare anche a ricerca di base non pensata per fornire benefici immediati ai partecipanti. La ricerca viene percepita non come una fonte di danni da cui proteggersi, ma come un bene e un'opportunità di cura. Il confine tra ricerca e terapia non è più così distinto come anni prima aveva indicato il *Belmont Report*.

Questo nuovo paradigma che consente un accesso dei partecipanti alla sperimentazione al di là delle esigenze del metodo scientifico non riguarda tutta la ricerca con esseri umani, si limita alle sperimentazioni interventistiche così come la quarta, successiva fase, caratterizzata da un nuovo modello definito del "Partenariato collaborativo", riguarda praticamente solo gli studi epidemiologici, ossia studi i cui risultati più che a singoli individui fanno riferimento a gruppi di popolazione. Il Partenariato collaborativo, senza negare l'autonomia individuale, ritiene che

rischi, benefici ed effetti a lungo termine della ricerca debbano essere valutati e accettati dalle comunità coinvolte.

La necessità di questo nuovo modello etico si manifesta in almeno tre situazioni. Quando risulta evidente il rischio di discriminazione di minoranze a seguito delle conoscenze sempre più approfondite del genoma umano ottenute con gli studi genetici. Quando sono accusati eminenti rappresentanti della comunità scientifica di applicare un doppio standard etico che consentirebbe di effettuare su popolazioni povere studi non effettuabili su popolazioni ricche. Quando i rappresentanti di gruppi d'interesse dei pazienti reclamano la loro partecipazione alle attività di ricerca dopo che aver ottenuto un accesso facilitato dei soggetti malati nelle sperimentazioni terapeutiche.

Nei primi due casi il coinvolgimento della popolazione serve a trovare soluzioni condivise dai ricercatori, eticisti e rappresentanti della popolazione per proteggere la popolazioni da ricerche ingiustamente subite, o altrimenti da eventuali effetti negativi. Diverso è invece il motivo del coinvolgimento della popolazione nel terzo caso, viene rivendicata una nuova visione della ricerca che da sola attività scientifica, diventa anche un'impresa collaborativa sociale. Negli ultimi tempi quindi la partecipazione della comunità mediato dall'attivismo dei suoi rappresentanti si rivolge all'intero processo della ricerca: dalla costituzione del finanziamento, allo sviluppo del protocollo, alla valutazione dei suoi effetti.

L'evoluzione dell'etica della ricerca statunitense descritta da Emanuel e Grady non deve essere intesa come una sequenza di fasi ciascuna caratterizzata da un modello etico che si sostituisce al precedente, piuttosto come un modello che pur se scaturito dai limiti del precedente si sovrappone e lo condiziona così come le stratificazioni di stili architettonici crea l'effetto tanto ricco quanto composito delle antiche cattedrali.

## Aspetti della normativa statunitense

Già prima della seconda guerra mondiale, negli Stati Uniti, la ricerca biomedica diviene un'attività altamente organizzata ed economicamente rilevante. Sorgono grandi case farmaceutiche, e importanti istituti di ricerca, fondi pubblici e privati vengono appositamente destinati alla ricerca. Tale supremazia comporta la necessità di rispondere, prima che in altri Paesi, ai problemi etici posti dalla ricerca con esseri umani. Le soluzioni trovate influenzeranno ampiamente la normativa adottata a livello internazionale.

Negli anni '70 fermenti di natura sociale e politica negli Stati Uniti alimentano una speciale sensibilità per i diritti umani e la dignità della persona. Gli studi su esseri umani diventano oggetto dell'attenzione critica, se non della sfiducia dell'opinione pubblica. La misura è colma quando nel 1972 i giornali americani riportano che centinaia di persone non sono state curate pur essendo affette da sifilide per poter studiare il decorso naturale della malattia. La ricerca scientifica con esseri umani rischia il totale discredito pubblico. Di conseguenza, nel 1974, un anno prima dell'emendamento di Tokio della Dichiarazione di Helsinki, il Governo federale americano istituisce la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* con l'obiettivo di stabilire le basi per la protezione dei partecipanti alla ricerca biomedica e comportamentale.

Occorrono cinque anni per arrivare al documento finale, il cosiddetto *Belmont Report* (13). In tale documento per la prima volta si tenta di affrontare alla radice il problema etico rispondendo alla domanda su come possa essere moralmente giustificabile la ricerca scientifica a cui partecipano esseri umani. In quanto ha per oggetto la sola etica della ricerca, il *Belmont Report* distingue la ricerca dall'assistenza medica. La definizione di ricerca che fornisce è la

seguente: un'attività designata per verificare un'ipotesi, consentire di arrivare a conclusioni, e sviluppare o aggiungere conoscenza generalizzabile.

Il *Belmont Report* individua tre principi alla base della buona ricerca: il principio di rispetto delle persone che a sua volta si divide nel rispetto dell'autonomia del soggetto in studio e nella protezione dei soggetti vulnerabili. Tra i soggetti vulnerabili oltre ai bambini e ai soggetti incapaci di intendere e volere sono menzionati i soggetti per i quali si può dubitare della loro piena volontarietà come i prigionieri o individui soggetti a gerarchia. Il principio di rispetto delle persone prevede il consenso informato.

Il secondo principio è quello di beneficenza che essendo un obbligo e non un atto di carità è stato tradotto in italiano, allontanandosi dal termine inglese *beneficence* anche con: beneficiabilità o beneficenza. Ammette che operare per il bene possa comportare dei rischi per i soggetti di ricerca. Stabilisce che il bilancio dei benefici sui rischi sia positivo e prevede che i benefici non necessariamente siano a vantaggio dei soggetti in studio, ma in quanto progresso delle conoscenze, anche soltanto della società civile.

Il principio di giustizia verte su un altro bilancio, non preso in considerazione dalle precedenti normative, stabilendo che chi beneficia dei risultati della ricerca debba nella stessa misura sopportarne gli oneri. Questa prescrizione può avere applicazione a livello individuale, ma soprattutto a livello di popolazioni. Ad esempio questo principio impedirebbe di eseguire ricerche per stabilire l'efficacia di trattamenti costosi in popolazioni che non potrebbero normalmente beneficiarne.

Il punto di vista del *Belmont Report* è alla base della normativa 45CFR part 46 emanata dallo *Health and Human Service* nel 1981 (14), i cui aspetti generali (*Subpart A*) sono divenuti *Common rule* nel 1991 ossia sono stati accettati da tutti i settori federali interessati alla ricerca sull'uomo.

La *Common rule* riguarda sostanzialmente tutta la ricerca sull'uomo. Tale approccio comporta che la questione dirimente nell'applicare i principi di etica della ricerca a una certa attività consiste nello stabilire se tale attività sia una ricerca scientifica o normale pratica professionale. Inoltre è necessario stabilire se i soggetti umani partecipanti alla ricerca siano esposti a rischi superiore a quelli minimi al fine di distinguere i gradi di protezione loro dovuti.

Nonostante l'approccio globale e l'ammirevole razionalità del sistema statunitense la conseguente applicazione normativa è stata ripetutamente criticata fino ad arrivare ad un'autentica sconfessione da parte di un importante eticista come Robert Levine che insieme a Norman Fost scrive: "Negli Stati Uniti, il sistema regolatorio per la protezione dei soggetti umani nella ricerca sta divenendo progressivamente disfunzionale. Sebbene molti critici sostengono che i partecipanti alla ricerca siano inadeguatamente protetti, ci sono sempre più preoccupazioni che il sistema sia iper regolamentato" (15). Nel 2011 sono iniziate le azioni amministrative che dovrebbero portare alla revisione della *Common rule* (16-17).

## Aspetti della normativa italiana

L'organo italiano che si occupa di etica della ricerca è il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), istituito con Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri il 28 marzo 1990.

Il Comitato svolge sia funzioni di consulenza presso il Governo, il Parlamento e le altre istituzioni, sia funzioni di informazione nei confronti dell'opinione pubblica sui problemi etici emergenti con il progredire delle ricerche e delle applicazioni tecnologiche nell'ambito delle scienze della vita e della cura della salute.

Attraverso pareri, mozioni e risposte, reperibili sul suo sito (<http://www.governo.it/bioetica/>), il CNB si occupa di questioni connesse alla Bioetica e in particolare all'etica della ricerca.

Comunque, in Italia, la struttura del controllo etico della ricerca è principalmente influenzata dalle direttive europee sulla ricerca dei nuovi medicinali.

A partire dagli anni settanta l'Unione Europea emana atti normativi sulla produzione e registrazione dei medicinali. Tra questi fondamentale per il controllo etico della ricerca è l'adozione da parte del CPMP (ente di cooperazione tra le autorità regolatorie dell'Unione Europea) delle ICH *Good Clinical Practice: consolidated guideline* (18), vigenti in Italia come "Linee guida per la buona pratica clinica" (GCP) (19).

Altre leggi italiane avevano in precedenza considerato le questioni connesse all'etica della ricerca, ma sono le linee guida del 1997 con le stringenti norme sul consenso informato e l'istituzione di un'efficace rete operativa di comitati etici a segnare la svolta legale dell'etica della ricerca in Italia, imponendo un nuovo approccio più attento e formale per la tutela della "sicurezza, il benessere, e i diritti" dei soggetti coinvolti in studi clinici sui medicinali.

Le GCP pensate come linee guida per standardizzare ricerche ai fini dell'immissione in commercio di nuovi medicinali, inizialmente regolano, secondo la legge italiana di recepimento, tutti gli studi clinici su medicinali.

In seguito gli studi clinici su medicinali saranno distinti con nuova normativa, rispetto alla metodologia in studi sperimentale e osservazionali (20) e rispetto al tipo di finanziatore, in studi d'interesse industriale o no profit (21). Ciò comporta per gli studi finanziati da istituzioni no profit un alleggerimento dei costi delle procedure di attuazione delle procedure e nel caso degli studi osservazionali anche un alleggerimento dei requisiti per la tutela dei soggetti di ricerca in quanto ritenuti eticamente meno problematici (22).

Successive normative distinguono gli studi clinici rispetto alla struttura dello studio osservazionale. Così nella Determinazione AIFA del 2008 (23) gli studi osservazionali sono distinti secondo la teoria epidemiologica in:

- Studi di coorte prospettici
- Studi di coorte retrospettivi
- Studi caso-controllo
- Studi solo su casi (*case cross-over* e *case series*)
- Studi trasversali.

In Italia gli aspetti legali del controllo etico della ricerca non poggiano come negli Stati Uniti sulla definizione di ricerca scientifica e la classificazione della dimensione del rischio, ma coprono specifici studi e campi di applicazione.

Sono stati affrontati i problemi posti dall'etica della ricerca principalmente sui farmaci e sono previste tutele etiche anche a studi clinici sui dispositivi medici (uno dei tre tipi di presidi medico-chirurgici) e sull'uso di radiazioni ionizzanti (22).

Non esiste una normativa generale riguardante praticamente tutta la ricerca sull'uomo, la Convenzione sui diritti umani e la biomedicina, ossia la cosiddetta Convenzione di Oviedo scritta sotto l'egida del Consiglio d'Europa, ratificata dal Parlamento italiano nel 2001, potrebbe servire parzialmente allo scopo in quanto riguarda i soli studi interventistici (24). La Convenzione di Oviedo però non è mai entrata in vigore in Italia, come peraltro non è stata ratificata da Francia, Paesi Bassi, Polonia, Svezia, in quanto è un documento che si occupa non solo di controllo etico della ricerca, ma anche di altri temi bioetici per i quali i politici sono restii a prendere posizione.

## Bibliografia

1. Delvecchio G. Comitati, etica e medicina. *Tendenze nuove*. 2010;3(nuova serie):311- 22.
2. The Nuremberg Code (1947). *BMJ* 1996;313:1448.

3. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ* 1996;313:1445-7.
4. Sugarman J. Ethics in the design and conduct of clinical trials. *Epidemiol Revue.* 2002;24:54-8.
5. World Medical Association, 59th General Assembly, Seoul, 2008. *Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>; ultima consultazione 24/9/2012.
6. Beecher H. Ethics and clinic research. *N Engl J Med* 1966;274:1354-60.
7. Rothman DJ. Ethics and human experimentation – Henry Beecher revisited. *N Engl J Med* 1987;317:1195-9.
8. Pappworth MH. *Human Guinea Pigs*. London: Routledge and Kegan Paul; 1967.
9. Beauchamp TK, Childress JF. *Principles of biomedical ethics (5th ed)*. New York: Oxford University Press; 2001.
10. CIOMS/WHO. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, Geneva, 2002. Disponibile all'indirizzo: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf) ; ultima consultazione 24/9/2012.
11. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nucl Med Commun* 2005;26:563-74.
12. Emanuel EJ, Grady C. Four paradigms of clinical research and research oversight. *Cambridge quarterly of healthcare ethics* 2007;16:82-96.
13. The *Belmont Report*: Ethical Principles and guidelines for the Protection of human subjects of research.1979. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/belmont.html>; ultima consultazione 13/8/2012.
14. US Department of Health & Human Services. *Code of Federal Regulation, Title 45 Public Welfare: Part 46, Protection of Human Subjects*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>; ultima consultazione 24/9/2012.
15. Fost N, Levine RJ. The deregulation of human subject research. *JAMA* 2007;298:2196-8.
16. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *N Engl J Med* 2011;365:1145-50.
17. Lo B, Barnes M. Protecting research participants while reducing regulatory burdens. *JAMA* 2011;306:2260-1.
18. Scuderi G. Storia della normativa italiana in materia di medicinali fino alle norme più recenti sulla valutazione bioetica della sperimentazione clinica. *Medicina e Morale* 2001;3:509-49.
19. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n.162 del 18 agosto 1997.
20. Italia. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 184 del 9 agosto 2003.
21. Italia. Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del 17 dicembre 2004.
22. Scuderi G, Guidoni L, Rosmini F, Petrini C. La normativa sulla protezione dei soggetti partecipanti a studi clinici in Italia: dagli anni Novanta al 2004. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(4):495-507.

23. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. *Gazzetta Ufficiale* n. 76 del 31 marzo 2008.
24. Italia. Legge 28 marzo 2001, n. 145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale* n. 95 del 24 aprile 2001.

## DISCUSSIONE DEL CASO 1 STUDI DI TUSKEGEE SULLA SIFILIDE

### Consenso informato

Il modo in cui furono reclutati i soggetti di ricerca è accettabile.

#### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** I soggetti non furono informati degli obiettivi dello studio.

**Falso.** I soggetti furono ingannati facendo credere loro che gli esami invasivi a cui sarebbero stati sottoposti per lo studio sulla sifilide, tra cui una puntura lombare senza anestesia, servivano per curare disturbi disparati tradizionalmente denominati *bad blood* (sangue cattivo).

#### ARGOMENTI A FAVORE:

**Vero.** Nel 1932 il consenso informato non era stato ancora delineato secondo gli standard attuali, fu definito in ambito legale negli USA nel 1957.

**Vero.** Nel 1971 Louis Lasagne, capo del Dipartimento di Farmacologia e Tossicologia dell'Università di Rochester sosteneva apertamente che "È inevitabile che i molti, se necessario, continueranno a beneficiare del contributo, a volte involontario, dei pochi. Il problema è sapere quando dire alt."

### Protocollo dello studio

L'assenza dell'indicazione di un termine dello studio fu la causa "diretta" di alcuni problemi etici dello studio.

#### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** Fu una causa indiretta. La confusione, a causa di finanziamenti discontinui, tra il primo studio di prevalenza e il secondo prospettico non favorì la redazione di un protocollo generale e la definizione di chiare responsabilità nella conduzione dello studio e nel rispetto dei soggetti di ricerca. Questo limite della metodologia scientifica si aggravò nei successivi quarant'anni quando lo studio passò da ricercatore a ricercatore. Durante le varie fasi dello studio la questione etica non fu ignorata e vennero apportati degli aggiustamenti, mancò però l'occasione per una presa di coscienza da parte dei responsabili scientifici dei limiti etici dello studio.

**Falso.** Fu una causa indiretta. La mancanza di un protocollo che ne stabilisse la fine favorì l'insolita lunghezza dello studio che divenne da un punto di vista etico una specie di fossile vivente. Quando un giornalista ne riportò l'esistenza fu tale lo sgomento che fu definito "il più infame caso di prolungata e deliberata violazione dei diritti dei soggetti di ricerca", ma chi può sapere quanti studi simili non abbiano raggiunto, per loro fortuna, gli anni '70, anni di profondi mutamenti riguardo ai temi connessi ai diritti civili e alla bioetica.

#### **ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** L'assenza di un protocollo che stabilisse tutti gli aspetti dello studio permise di caricare gradualmente di rischi e oneri i soggetti di ricerca. Tale coinvolgimento progressivo dei partecipanti, finì per favorire gli interessi dei ricercatori i quali dopo avere rinunciato inizialmente a curare i partecipanti malati, giustificati in ciò dai pesanti effetti collaterali, trovarono meno problematico disporre successivamente che non fossero curati con la terapia antibiotica sicuramente efficace.

## **Disegno dello studio**

La scelta del disegno prospettico fu alla base dei problemi etici dello studio, erano possibili disegni alternativi.

#### **ARGOMENTI CONTRO:**

**Falso.** Tentare di rispondere al quesito con uno studio retrospettivo invece che con lo studio di tipo prospettico intrapreso, avrebbe comportato problemi di fattibilità, di precisione e validità dei risultati.

**Falso.** La scelta di uno studio di tipo prospettico, ossia con verifica della progressione "futura" della sifilide escluse dalla cura soggetti che comunque, essendo poveri, non avrebbero avuto la possibilità di accedervi. Tale iniquità era sociale e non scientifica.

#### **ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** È possibile che uno studio con un disegno retrospettivo, ossia che ricostruisse attraverso dati d'archivio la progressione naturale della malattia in pazienti che non avevano potuto accedere (per ragioni non imposte dalla ricerca) alla terapia avrebbe potuto eliminare il principale problema etico, ossia la programmata indisponibilità della cura per i soggetti di ricerca.

## **Compenso**

Era ammissibile ricompensare i soggetti in studio per la loro partecipazione.

#### **ARGOMENTO CONTRO:**

**Falso.** Offrire un compenso nel caso di soggetti in stato di necessità è una forma eccessiva di incentivo, un vero e proprio adescamento che a Tuskegee raggiunse livelli estremi di perfidia. I soggetti furono convinti da "medici federali" a partecipare promettendo loro il danaro per la propria sepoltura. Si può immaginare che i ricercatori pensassero a questo espediente per costringere i partecipanti a non lasciare lo studio prima dell'ultimo esame previsto che era l'autopsia.

#### **ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** La partecipazione ad uno studio può prevedere un compenso legato ai rimborsi spese, e risarcimenti legati agli oneri e alle spiacevolezze inevitabili della ricerca. La perfidia che noi vediamo nella proposta, può essere stata nascosta agli occhi dei ricercatori dell'epoca dalle penose condizioni di vita dei contadini Afro-americani dell'Alabama, per i quali il compenso proposto poteva costituire un atto di misericordia e non un affronto.

## Aspetti di sanità pubblica

Era giustificabile la scelta dei ricercatori di non trattare i malati e non tentare di prevenire la sifilide nei sani.

### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso.** Lo studio non prevedeva trattamento per i 400 partecipanti positivi per sifilide, né prevedeva strategie di prevenzione per i 200 soggetti sani all'inizio dello studio. Successivamente lo studio direttamente o indirettamente impedì ai soggetti di accedere a cure esterne. I soggetti con infezione non trattati rischiavano gravi complicazioni e la morte prematura. Lo studio impedì ai medici di compiere la loro missione.

### ARGOMENTO A FAVORE:

**Vero.** I soggetti inizialmente furono sottoposti al trattamento a base di metalli pesanti, ma i limiti di questo trattamento e la sua applicazione condizionata dalle ristrettezze dei finanziamenti non consentirono una cura risolutiva. Il trattamento fu interrotto e poiché i soggetti lasciati a se stessi non avrebbero potuto accedere ai trattamenti fu iniziato lo studio prospettico. Con l'avvento della penicillina i medici-ricercatori continuarono a negare un trattamento, giustificati almeno inizialmente dal fatto che esisteva il sospetto che non fosse risolutivo e che avrebbe potuto prevalere l'effetto tossico. Successivamente però si ritenne opportuno che, in caso di grave pericolo, i soggetti avrebbero potuto avere accesso alla terapia.

Riguardo alla missione, quella dei medici è diversa da quella dei medici che fanno ricerca, questi ultimi devono tenere in conto oltre agli interessi del paziente, anche quelli della scienza e non sempre questo conflitto è riducibile.

## Conflitto d'interessi tra progresso scientifico e soggetti di ricerca

Il bilancio tra il bene ottenibile dalla ricerca ed la protezione accordata ai soggetti di ricerca era giusto.

### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso.** La Dichiarazione di Helsinki stabilisce chiaramente che gli interessi dei soggetti in studio debbono prevalere su quelli della scienza. Mentre per i ricercatori erano più importanti le ragioni scientifiche che gli interessi dei soggetti in studio. Durante lo studio, con l'avvento degli antibiotici negli anni '40, ci si pose il problema se chiudere lo studio per consentire ai soggetti di accedere alla terapia antibiotica, ma uno degli argomenti decisivi per la continuazione fu che i soggetti reclutati costituivano un'opportunità scientificamente troppo importante per rinunciare allo studio.

**ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** L'ipotesi in studio era importante. Nel corso dello studio sono stati chiariti importanti aspetti della storia naturale della sifilide. Sono stati prodotti tra il 1936 e il 1973, tredici articoli pubblicati su riviste scientifiche accreditate e tra il 1985 e il 1991 sette di tali articoli sono stati citati venti volte su riviste accreditate. I risultati dello studio sono ancora riportati in alcuni libri di medicina. La ricerca era nota e apprezzata dalla comunità scientifica.

## Principio etico di giustizia

Era giusto utilizzare per lo studio questo gruppo sociale.

**ARGOMENTO CONTRO:**

**Falso.** La volontarietà dei soggetti era fortemente limitata dalle loro condizioni economiche che li portava a considerare lo studio un'occasione per essere curati e dalla loro ignoranza che limitava la comprensione di ciò che accadeva. Sfruttando tale vulnerabilità lo studio fece ingiustamente sopportare sul gruppo afro-americano rurale, più povero e meno progredito, l'onere scientifico di un problema sanitario di portata generale.

**ARGOMENTI A FAVORE:**

**Vero.** Gli Afro-americani di Tuskegee costituivano la comunità con la più alta prevalenza di sifilide degli USA, sarebbero stati quindi particolarmente avvantaggiati da un aumento di conoscenze su tale problema sanitario. Esisteva poi l'ipotesi che i neri avessero un decorso della malattia diverso da quello di altre etnie.

**Vero in parte.** Se si ritiene che ricercatori abbiano prevaricato per fini scientifici la vulnerabilità dei soggetti selezionati, è il caso di ricordare che lo stato dell'Alabama prevedeva la limitazione dei diritti civili per gli Afro-americani, una forma di prevaricazione legale, che solo nel 1964 con il *Civil Rights Act*, è stata abolita.

## DISCUSSIONE DEL CASO 2 STUDI SULL'EPATITE A WILLOWBROOK

### Progresso scientifico come rimedio al non rispetto dei diritti umani

Era giustificabile eseguire la ricerca in una situazione di degrado.

#### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso.** La ricerca scientifica non può avvantaggiarsi di situazioni dove sono trascurati i più elementari diritti umani. Gli studi di Krugman sono probabilmente serviti a dare ai responsabili dell'istituzione la falsa sensazione che si stavano trovando dei rimedi, in realtà la soluzione del problema non poteva che essere di tipo politico. Il progresso scientifico non può essere preso a pretesto per rimandare scelte politiche inevitabili.

#### ARGOMENTO A FAVORE:

**Vero.** Le peggiori condizioni sanitarie si accompagnano in genere alle peggiori condizioni socio-economiche. Si commetterebbe un'ingiustizia se per tale motivo fossero esclusi gruppi socio-economicamente svantaggiati dal partecipare a ricerche utili a migliorare la loro condizione.

### Disegno dello studio

Non era necessario ottenere soggetti infetti tramite un procurata esposizione al virus. Erano possibili altri tipi di studio.

#### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso.** Krugman avrebbe potuto scoprire i due tipi di epatite mediante studi osservazionali evitando così deliberate esposizioni potenzialmente nocive previste con la sperimentazione. Solo lo studio terapeutico dell'effetto delle gammaglobuline (senza deliberata infezione preliminare) avrebbe potuto essere sperimentale essendo il trattamento di tipo protettivo.

#### ARGOMENTI A FAVORE:

**Vero.** È possibile che riguardo al disegno dello studio Krugman non avesse scelta. Nel 1955 i metodi empirico-probabilistici dell'epidemiologia osservazionale erano poco diffusi, se non allo stato preliminare. Di fatto i protocolli che prevedevano il disegno sperimentale furono accettati da tutte le commissioni a cui furono sottoposti da Krugman.

**Vero.** Studi con disegno osservazionale, qualora fossero stati adottati, avrebbero avuto una validità inferiore rispetto a quelli sperimentali, in altre parole ci sarebbe stato un rischio più elevato di arrivare a false conclusioni. È vero che la sperimentazione comportava seri rischi ma non certezza di danno, molti dei bambini avrebbero avuto un decorso del tutto asintomatico e senza conseguenze negative successive, anzi l'immunità.

**Vero.** L'approccio etico alla gestione del rapporto tra ricercatore e soggetto di ricerca stabilito anni dopo dal *Belmont Report* (1972) avrebbe stabilito l'accettabilità di seri rischi qualora superati dai potenziali benefici.

## Principio etico di giustizia

Era indispensabile selezionare una popolazione di bambini a elevato rischio di epatite.

### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** Mentre nello studio di Tuskegee era giustificabile per ragioni di fattibilità studiare il gruppo con la più alta prevalenza di sifilide in quanto l'oggetto in studio erano i casi "naturali", a Willowbrook le infezioni erano artificialmente prodotte in soggetti sani appena entrati nell'istituto. Considerare che il 95% di questi si sarebbe comunque infettato pone il problema riguardo al 5% che non si sarebbe infettato e che sarebbe stato deliberatamente infettato.

**Falso.** Le premesse scientifiche erano di tipo generale e probabilistico e anche ammettendo che fosse vero che le infezioni di epatite avrebbero prodotto meno conseguenze nei bambini rispetto agli adulti (non è vero, si è visto in seguito che l'epatite B cronicizza più facilmente nei bambini) in realtà si poteva ritenere possibile che una piccola quota di bambini avrebbe subito conseguenze peggiori di quelle degli adulti.

### ARGOMENTI A FAVORE:

**Vero.** Non si può trascurare che nella quasi totalità i nuovi arrivati di Willowbrook si sarebbero comunque infettati, per cui quelli che avessero partecipato alla sperimentazione si può supporre che sarebbero stati meglio assistiti. Il 5% dei partecipanti che sarebbero scampati all'infezione naturale, esposti al virus avrebbero rischiato una malattia solitamente non grave, né mortale. Tutti sarebbero divenuti immuni e inoltre durante la sperimentazione per via delle migliori condizioni di ricovero avrebbero avuto un minor rischio di contrarre altre infezioni endemiche.

**Vero.** Premesse generali e probabilistiche sono una caratteristica di tutti gli studi, la soluzione etica a questo problema consiste nel fornire ai partecipanti, o nel caso ai genitori, le più ampie informazioni sui rischi, ossia sull'entità dei possibili danni e sui benefici potenziali. A Willowbrook si fece uno sforzo per fornire ai genitori la massima informazione.

## Impiego di soggetti non competenti

Era giustificabile coinvolgere soggetti non in grado di dare il consenso informato.

### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** L'epatite non era un problema sanitario specifico della popolazione di Willowbrook, ma più o meno riguardava tutti i gruppi, anche di adulti, che vivevano in ambiente circoscritto, non a caso la ricerca era finanziata dalle forze armate. Anche se il problema epatite era a Willowbrook molto grave occorreva astenersi dal procedere con la sperimentazione perché i soggetti non erano sufficientemente competenti per esprimere la loro volontà.

**Falso.** L'offerta ai genitori di ricovero immediato dei figli poteva favorire più gli interessi di questi ultimi che dei propri figli.

**ARGOMENTI A FAVORE:**

**Vero.** Gli studi sperimentali sono iniziati nel 1956, molto prima del primo codice deontologico sui termini del corretto rapporto tra medico-ricercatore e paziente-soggetto vulnerabile, ossia la Dichiarazione di Helsinki che è del 1964.

**Vero.** Nel 1956 anche le società più evolute prevedevano tranquillamente lo sfruttamento dell'infanzia (lavoro minorile) soprattutto in situazione di indigenza. Si deve inoltre considerare che la cultura paternalistica della classe medica lasciava poco margine di scelta anche a pazienti competenti.

**Vero.** Le facilitazioni per il ricovero dei bambini concesse ai genitori che autorizzavano la loro partecipazione allo studio è possibile che fosse ritenuta dai ricercatori un beneficio per il bambino visto che la maggior parte versava in condizioni di povertà se non di miseria morale e materiale.

## DISCUSSIONE DEL CASO 3 STUDIO DEL JEWISH HOSPITAL DI BROOKLYN

### Disegno dello studio

Era necessario utilizzare cellule cancerose.

#### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso.** Se Southam riteneva che i pazienti non avrebbero accettato il trattamento con cellule cancerose poteva rinunciare a linee cellulari derivate da tali cellule e utilizzare cellule non cancerose. Peraltro tale rinuncia non avrebbe impedito di verificare l'ipotesi dello studio, in quanto linee cellulari standard come quella utilizzata servivano solo per migliorare la riproducibilità dell'esperimento. Ragioni etiche, in questo caso la consapevolezza dei soggetti di partecipare a una sperimentazione, possono e debbono essere necessario condizionare il disegno dello studio.

#### ARGOMENTO A FAVORE:

**Vero.** Se non fossero state utilizzate cellule cancerose, i risultati sarebbero stati meno precisi, ciò avrebbe potuto ritardare conoscenze probabilmente molto importanti.

### Non ottenimento del consenso informato

Era giustificabile l'adozione di atteggiamenti paternalistici (non ottenimento del consenso informato) da parte dei ricercatori.

#### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** Un ricercatore non può prendersi la responsabilità di decidere per i soggetti di ricerca in quanto è il paziente e non il ricercatore che ha il diritto di decidere quali fattori siano o non siano rilevanti per il suo consenso, "a prescindere dalla razionalità della sua scelta".

**Falso.** Se l'ostacolo ad una consapevole accettazione dell'esperimento da parte dei soggetti era dovuto a fobie e ignoranza comunque Southam avrebbe dovuto convincerli del contrario mediante un'onesta e paziente rappresentazione degli obiettivi, rischi prevedibili e benefici potenziali dello studio.

**Falso.** Southam avrebbe potuto rivolgersi a soggetti con elevata cultura medica che avrebbero potuto valutare correttamente i suoi argomenti.

#### ARGOMENTI A FAVORE:

**Vero.** Rivelare tutti gli aspetti dello studio avrebbe causato inevitabilmente una proporzione troppo elevata di rifiuti che avrebbe potuto portare alla non fattibilità dello studio e quindi ad un ritardo nell'eventuale applicazione delle scoperte.

**Vero.** Selezionare un gruppo a cultura medica elevata avrebbe fatto ingiustamente sostenere a tale gruppo l'onere della ricerca e avrebbe escluso altrettanto ingiustamente tutti gli altri.

**Vero.** Nel 1963 il paternalismo nella pratica medica era ampiamente diffuso, molti medici ritenevano un atto di codardia non scegliere per conto dei propri pazienti.

**Vero.** Normali pratiche cliniche come il prelievo di midollo osseo o la puntura lombare più rischiose del trattamento sperimentale previsto dallo studio erano di norma effettuate senza il consenso informato dei pazienti.

**Vero.** Il “consenso informato” è un “principio” ineludibile nella cultura liberista USA, ma di fatto nella pratica della ricerca, per molte ragioni, non riesce ad essere compiutamente espresso e spesso può ridursi ad una formalità.

## Rapporto tra ricercatori e pazienti

I ricercatori hanno ingannato i pazienti.

### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** In analogia con l’etica medica. Nel periodo dello studio era infatti accettato che i medici, potendo decidere quale fosse il miglior interesse dei pazienti, stabilissero di mentire, ad esempio riguardo a un cancro o a un’altra condizione grave o mortale.

**Falso in parte.** Se c’è stata simulazione deve essere stata minima. I pazienti avranno dato per scontato lo scopo terapeutico del loro operato essendo i ricercatori anche medici. Tipicamente nella ricerca clinica il malato non rinuncia alla speranza anche quando il ricercatore abbia onestamente avvertito che il trattamento sperimentale non apporterà alcun beneficio. Questa situazione, che limita il valore del consenso informato, è ampiamente riportata in letteratura col nome di *therapeutic misconception* (fraintendimento terapeutico). L’inganno quindi può essere tanto inevitabile quanto involontario.

### ARGOMENTO A FAVORE:

**Vero.** I ricercatori, omettendo l’informativa, hanno inevitabilmente spacciato come pratica terapeutica il trattamento connesso alla sperimentazione. Il ricercatore non può confondere la pratica medica con la ricerca scientifica, perché come medico avrebbe serie difficoltà deontologiche a chiedere a un malato di accettare i rischi della ricerca.

## Valore dell’autosperimentazione

Era opportuno che il primo ad iniettarsi le cellule cancerose fosse il promotore della sperimentazione.

### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** Lo studio del Jewish Hospital era in linea col pensiero scientifico dell’epoca. Prevedere per tale studio l’autosperimentazione sarebbe stato considerato dal mondo scientifico niente più che un gesto plateale.

**Falso.** Una ricerca che avesse avuto bisogno dell’autosperimentazione avrebbe fatto sospettare che non si basava su solide premesse scientifiche e adeguati finanziamenti.

**Falso.** Se in generale è stabilito che l’eroismo del soggetto in studio debba essere limitato da un equo bilancio dei rischi e benefici, nel caso dell’eroismo del ricercatore bisogna

tenere conto di un ulteriore limite, analogo al conflitto d'interesse: la possibilità del venir meno della condizione di neutralità del ricercatore che potrebbe essere condizionato dal suo doppio ruolo.

**ARGOMENTI A FAVORE:**

**Vero.** A sostegno della sua affermazione circa l'innocuità del trattamento, Southam avrebbe potuto iniettarsi le cellule cancerose. Questo atto avrebbe potuto convincere i pazienti a fornire il loro consenso informato o comunque avrebbe giustificato il suo paternalismo.

**Vero.** Contro l'autosperimentazione Southam sostenne che una persona utile alla collettività (lui) dovrebbe meno di altri esporsi a rischi. Southam è in errore, accettare i rischi di una ricerca valida e di valore è un atto volontario e gratuito per il quale non ci sono doveri o meriti che lo impongano o lo dispensino.

## DISCUSSIONE DEL CASO 4 L'ESPERIMENTO DI STANLEY MILGRAM \*

### Disegno dello studio

Ingannare i soggetti in studio è essenziale ai fini della validità di un esperimento a carattere psicologico.

#### ARGOMENTO CONTRO:

**Falso in parte.** L'inganno, in quanto può avere effetti negativi sui soggetti in studio, è assimilabile ai rischi e agli oneri della ricerca e come questi deve essere minimizzato.

#### ARGOMENTO A FAVORE:

**Vero.** Qualsiasi esperimento dove si intenda osservare una reazione psicologica spontanea deve necessariamente dissimulare gli obiettivi e le modalità dell'intervento. A conferma di ciò il primo codice deontologico americano per gli psicologi, pubblicato dall'APA nel 1992, denominato *Ethical Principles of Psychologists and Code of Conduct*, non ha escluso l'uso dell'inganno nella realizzazione di uno studio psicologico. Il fatto poi che Milgram attuò il suo studio con il consenso dell'Università di Yale, presso la quale lavorava come professore associato e ricevette un supporto dalla *National Science Foundation* depone a favore della validità della sperimentazione.

### Intervento sperimentale

Solo la scelta di infliggere (apparentemente) una punizione fisica ai limiti della pena di morte poteva soddisfare l'ipotesi dello studio.

#### ARGOMENTI CONTRO:

**Falso.** Per i ricercatori erano più importanti il successo (non solo scientifico) dell'esperimento che gli interessi dei soggetti in studio. I soggetti della ricerca hanno provato stress elevato sotto l'insistenza dello sperimentatore e subito le conseguenze psicologiche delle loro azioni.

Alcuni studiosi che criticarono l'operato di Milgram, si riferirono a tre questioni principali:

1. i soggetti sono stati posti in una situazione sperimentale che procura forti stress emotivi e morali;
2. i soggetti furono spinti da un soggetto fidato, uno studioso universitario, a commettere atti considerati immorali;
3. gli sperimentatori non hanno considerato gli effetti sull'autostima dei soggetti e sulla loro futura capacità di fidarsi di figure autorevoli.

**Falso.** Non era necessario che l'esperimento proponesse ai soggetti in studio un dilemma per una situazione che avrebbe potuto comportare dannosi strascichi psicologici, in alternativa il personaggio autorevole dell'esperimento avrebbe potuto chiedere al soggetto

---

\* Autrice di questo contributo è Chiara Cattaneo, Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità.

in studio di eseguire un'azione meno pregiudizievole per la sua autostima come rubare in un supermercato.

#### **ARGOMENTI A FAVORE:**

**Vero.** Proporre scelte meno drammatiche e traumatiche avrebbe portato a risultati non del tutto convincenti con la conseguenza di dover riproporre la questione in un altro esperimento. Furono comunque prese delle precauzioni, i soggetti di ricerca furono sottoposti ad una fase di *dehoaxing* (una forma di *debriefing*, utilizzata nelle ricerche che prevedono un inganno dei partecipanti, in cui i soggetti di ricerca vengono informati sulle effettive finalità dello studio dopo la sua conclusione).

**Vero.** L'esperimento non era rivolto a studiare genericamente il grado di deferenza di chi è sottoposto all'autorità, ma più specificamente si interrogava sul perché delle atrocità dei lager nazisti. Gli aspetti generali e lo specifico episodio erano quindi intimamente connessi. Forse non a caso l'esperimento iniziò nel 1960, un anno dopo l'emozione suscitata nel mondo dalla pubblicazione di "Se questo è un uomo" di Primo Levi.

## **Consenso informato**

I soggetti dovevano essere informati dei rischi e degli oneri che comportava la partecipazione all'esperimento.

#### **ARGOMENTI CONTRO:**

**Falso.** Se la ricerca prevede l'inganno del soggetto allora necessariamente gli effetti psicologici relativi all'inganno non possono essere preliminarmente presentati al soggetto in studio.

**Falso.** È facilmente prevedibile che la proporzione di accettazione dell'esperimento si sarebbe abbassata tanto da rendere troppo lungo il reclutamento e non fattibile l'esperimento.

**Falso.** Qualsiasi ulteriore delucidazione nell'informativa avrebbe comportato l'accettazione dello studio da parte di soggetti con tratti caratteriali tendenzialmente simili, ed eventualmente avrebbe potuto influenzare il comportamento e le risposte del soggetto nella situazione sperimentale, ciò avrebbe ridotto la validità scientifica dell'esperimento.

#### **ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** Pur evitando di chiarire l'obiettivo dello studio, si sarebbe potuto menzionare nell'informativa che la partecipazione allo studio avrebbe potuto causare notevole stress emotivo, disagio, e comportare delle conseguenze psicologiche che avrebbero potuto influire in modo negativo sull'autostima dei soggetti. Eventuali limitazioni alla validità dell'esperimento erano da preferire rispetto all'inconsapevolezza dei partecipanti di correre il rischio di effetti psicologici nocivi.

## **Compenso**

Il denaro ricevuto per la partecipazione può avere influenzato il comportamento dei soggetti in studio.

**ARGOMENTO CONTRO:**

**Falso.** Il compenso non era altro che un piccolo rimborso spese (al presente circa 25 dollari) che non poteva condizionare i partecipanti.

**Falso.** Il compenso potrebbe avere facilitato il reclutamento dei soggetti.

**ARGOMENTO A FAVORE:**

**Vero.** Il compenso può aver introdotto un vizio nel reclutamento degli individui, favorendo la selezione di soggetti venali o con problemi economici.

**Vero.** Il compenso può avere suscitato una maggiore condiscendenza del soggetto in studio riguardo alle richieste dello sperimentatore (che ha elargito il compenso).

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, ottobre-dicembre 2012 (n. 4) 3° Suppl.*